

Resposta ao Editor

Reply to the Editor

Araújo A, et al. Avaliação económica do erlotinib, docetaxel, pemetrexedo e tratamento de suporte no tratamento de segunda ou terceira linhas de doentes com cancro do pulmão de não pequenas células
Rev Port Pneumol 2008; 14(6):803-827¹

Araújo A, et al. An economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as second or third line treatment of non-small cell lung cancer
Rev Port Pneumol 2008; 14(6):803-827¹

Resposta/*In reply*

As actuais recomendações de tratamento, nomeadamente as elaboradas pelo *National Comprehensive Cancer Network*², recomendam a utilização de erlotinib, pemetrexedo ou docetaxel em doentes com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado ou metastizado com falência a, pelo menos, um regime de quimioterapia, independentemente do tipo de histologia. Pode, portanto, inferir-se que estas recomendações reconhecem eficácia semelhante entre as três opções terapêuticas mencionadas no tratamento de uma população de doentes com CPNPC avançado ou metastizado, que representa a população-alvo do erlotinib, do pemetrexedo e do docetaxel. Nesta medida, entende-se que a população considerada na nossa análise¹, e que representa a população incluída nos ensaios clínicos principais realizados com cada medicamento, representa os doentes elegíveis, na prática clínica, para tratamento com os medicamentos citados.

A informação obtida através da realização de ensaios clínicos aleatorizados, comparativos e controlados, é o método mais fiável

Current practice guidelines, particularly those of the National Comprehensive Cancer Network², recommend the use of erlotinib, pemetrexedo or docetaxel in patients with advanced or metastised non-small cell lung cancer (NSCLC) with at least one failed chemotherapy regime, independent of the histology type. It can thus be inferred that these recommendations recognise a similar level of efficacy among these three therapeutic options for treating a population of patients with advanced or metastised NSCLC, the target population of erlotinib, pemetrexed and docetaxel. This is the thus the population taken for our analysis¹, one which represents the population included in the main clinical trials held for each drug, meaning the patients eligible in clinical practice for treatment with the abovementioned drugs.

Informed gleaned from randomised, comparative and controlled clinical trials is the most reliable method for demonstrating evidence of possible differences in health results obtained from different therapeutic

para a demonstração de evidência de possíveis diferenças dos resultados em saúde, obtidos com diferentes intervenções terapêuticas. Na ausência de ensaios clínicos em paralelo, a comparação indirecta é adequada e recomendada por organizações como o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)³.

Na nossa análise¹, a população considerada corresponde a uma coorte hipotética de doentes portugueses com CPNPC avançado ou metastizado em que se observou falência a, pelo menos, um regime de quimioterapia, e que são tratados com erlotinib, pemetrexedo, docetaxel ou tratamento de suporte.

Considerando que não existem ensaios clínicos que comparem directamente as três opções de tratamento activo referidas, a informação utilizada no nosso modelo baseia-se em dados clínicos obtidos a partir de ensaios clínicos principais de fase III e aleatorizados: o BR.21 (erlotinib *vs* tratamento de suporte)⁴; Shepherd FA *et al.*, que comparou docetaxel *vs* tratamento de suporte⁵, e Hanna N *et al.*, que comparou pemetrexedo *vs* docetaxel⁶. As características dos doentes incluídos nos ensaios clínicos de erlotinib⁴ e de pemetrexedo *vs* docetaxel⁶ eram semelhantes, nomeadamente em termos demográficos, terapêutica prévia e histologia do tumor⁷, Quadro I.

Um pressuposto do modelo consiste em assumir que as sobrevivências livre de progressão e global são idênticas entre os braços erlotinib, docetaxel e pemetrexedo. Este pressuposto baseia-se nos dados dos ensaios clínicos com erlotinib, docetaxel e pemetrexedo mencionados. Os resultados destes ensaios clínicos indicam que o erlotinib e o docetaxel apresentam vantagens em termos de sobrevivência em relação ao tratamento

interventions. In the absence of parallel clinical trials, indirect comparison is suitable and recommended by bodies such as the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)³.

The population considered in our analysis¹ is a hypothetical cohort of Portuguese patients with advanced or metastised NSCLC who have had at least one failed chemotherapy regime and who receive erlotinib, pemetrexed, docetaxel or support treatment.

As there are no clinical trials directly comparing the three abovementioned active treatment options, the information used in our model was based on clinical data obtained from leading phase III and randomised clinical trials: BR.21 (erlotinib *vs* support treatment)⁴; Shepherd FA *et al.* comparing docetaxel *vs* support treatment⁵ and Hanna N *et al.* comparing pemetrexed *vs* docetaxel⁶. The characteristics of patients enrolled on the erlotinib⁴ and pemetrexed *vs* docetaxel⁶ clinical trials were similar, particularly in terms of demographics, prior treatment and tumour histology⁷, Table I.

One supposition of the model was assuming that free of progression and overall survival were identical in the erlotinib, docetaxel and pemetrexed arms. This presupposition was based on data from the abovementioned erlotinib, docetaxel and pemetrexed clinical trials. The results of these clinical trials indicated that erlotinib and docetaxel presented advantages in terms of survival over support treatment, while there was no statistically significant difference between pemetrexed and docetaxel¹, Table I just as NICE stated in 2007⁸, pag. 7.

Median global survival among the patients treated with docetaxel and pemetrexed⁶ was higher than in patients treated with erlo-

de suporte, enquanto não há diferença estatisticamente significativa entre pemetrexedo e docetaxel^{1, Quadro I}, como, aliás, é referido pelo NICE em 2007^{8, pag. 7}.

A sobrevivência global mediana entre os doentes tratados com docetaxel e pemetrexedo⁶ é superior à dos doentes tratados com erlotinib no ensaio clínico BR.21^{1, Quadro I}. No entanto, esta diferença na sobrevivência global mediana pode ser explicada pelo facto dos doentes tratados com erlotinib no ensaio BR.21 apresentarem um *eastern cooperative oncology group performance status* (ECOG PS) superior aos doentes tratados com docetaxel ou pemetrexedo. No ensaio clínico BR.21 existe uma proporção superior de doentes com ECOG PS 2-3, particularmente com ECOG PS 3 (cerca de 9%)^{1, Quadro I}. De acordo com Socinski MA *et al.*⁹, o factor mais importante com impacto na sobrevivência de doentes com CPNPC é o PS.

Adicionalmente, os doentes do ensaio com erlotinib receberam mais terapêuticas prévias para o CPNPC avançado do que os doentes incluídos nos outros ensaios. Globalmente, isto demonstra que os doentes envolvidos no ensaio com erlotinib encontravam-se numa pior situação clínica comparativamente aos incluídos nos ensaios clínicos com docetaxel e pemetrexedo.

Este é um resultado importante, mas é necessário demonstrar que a sobrevivência global é influenciada pelo ECOG PS. Esta relação foi analisada e a avaliação ECOG mostrou uma relação estatisticamente significativa com a sobrevivência global, conforme indicado no Quadro I. Foram efectuados três testes estatísticos: para testar se a correlação entre a sobrevivência global e o ECOG PS é nula, para testar se a sobrevi-

tinib in clinical trial BR.21^{1, Table I}. This difference in median global survival could be explained by the fact that the patients treated with erlotinib in trial BR.21 had a higher Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) than the patients treated with docetaxel or pemetrexedo. There was a higher proportion of ECOG PS 2-3 patients in the BR.21 clinical trial, particularly patients with ECOG PS 3 (around 9%)^{1, Table I}. Socinski MA *et al.*⁹ consider PS the factor with the most bearing on NSCLC patient survival.

Further, the erlotinib clinical trial patients had received more prior treatment for NSCLC than the patients in the other trials. Overall, this shows the erlotinib clinical trial patients were in a worse clinical situation than the docetaxel and pemetrexed clinical trial patients.

This is a significant result but it is necessary to show that global survival is influenced by ECOG PS. This relationship was analysed and the ECOG evaluation revealed a statistically significant relationship with global survival, as Table I shows. Three statistical tests were performed; to test if the correlation between global survival and ECOG PS was null; to test if global survival did not differ in patients with different ECOG PS and to test if there was an association between global survival and ECOG PS. Each test had an alternative hypothesis, shown in Table I. The *p* value indicates in each case if the hypothesis being tested is very improbable in the light of the data gleaned.

The key result shown in Table I refers to the second test (ANOVA). The results of this test indicated that median global survival is different in patients with different ECOG PS. This seems to indicate that the

Quadro I – Estatística de Cochran-Mantel-Haenszel

| Estatística | Hipótese alternativa | Graus de liberdade | Valor | Valor p |
|-------------|------------------------------|--------------------|---------|---------|
| 1 | Correlação diferente de zero | 1 | 22,8156 | <0,0001 |
| 2 | Diferença entre médias | 1 | 22,8156 | <0,0001 |
| 3 | Associação geral | 1 | 22,8156 | <0,0001 |

Table I – Cochran-Mantel-Haenszel statistics

| Statistics | Alternative hypothesis | Degress of freedom | Value | p value |
|------------|---------------------------------|--------------------|---------|---------|
| 1 | Correlation different from zero | 1 | 22.8156 | <0.0001 |
| 2 | Difference between means | 1 | 22.8156 | <0.0001 |
| 3 | General association | 1 | 22.8156 | <0.0001 |

vência global não difere em doentes com diferentes ECOG PS e para testar se não existe uma associação entre a sobrevivência global e o ECOG PS. Cada teste tem uma hipótese alternativa, apresentada no Quadro I. O valor p indica, em cada caso, se a hipótese a ser testada é muito improvável tendo em consideração os dados obtidos.

O resultado-chave apresentado no Quadro I é referente ao segundo teste (ANOVA). Os resultados deste teste indicam que a sobrevivência global mediana é diferente em doentes com diferentes ECOG PS. Isto parece indicar que a diferença encontrada na sobrevivência global entre o erlotinib e o docetaxel poderá ser explicada pela diferença encontrada no ECOG PS dos doentes incluídos nos ensaios clínicos principais. Ou seja, é possível que o facto de a sobrevivência mediana ser inferior nos doentes tratados com erlotinib se deva a uma população com um *status* clínico mais crítico e não esteja associada a diferenças na eficácia (embo-

difference found in global survival between erlotinib and docetaxel could be explained by the difference found in ECOG PS in the patients enrolled in the principle clinical trials. Put another way, it is possible that median survival being lower in patients treated with erlotinib is due to a population with a more critical clinical status and not associated to differences in efficacy, although in the absence of data from other trials it is difficult to specify if erlotinib would maintain a lower median survival and if this difference would attain statistical significance.

Accordingly, given the improbability of difference in median global survival between erlotinib, docetaxel and pemetrexed attaining statistical significance, while a tighter pairing of trial populations would reduce this difference, it is assumed that global survival in the docetaxel and pemetrexed arms is equivalent to the erlotinib arm.

ra sem dados de outros ensaios seja difícil especificar se erlotinib se manteria com uma sobrevivência mediana inferior e se esta diferença seria estatisticamente significativa).

Assim, dada a improbabilidade da diferença da sobrevivência global mediana entre o erlotinib, docetaxel e pemetrexedo ser estatisticamente significativa, sendo que um melhor emparelhamento das populações entre ensaios reduziria esta diferença, assume-se que a sobrevivência global para os braços do docetaxel e pemetrexedo é equivalente à do erlotinib. Desta forma, o modelo utiliza as curvas de sobrevivência do erlotinib para representar a sobrevivência nestes braços.

Adicionalmente, a sobrevivência a um ano e as taxas de resposta globais obtidas nos ensaios clínicos de erlotinib¹ e pemetrexedo *vs* docetaxel⁶ foram igualmente comparáveis. Não existe evidência publicada que sugira diferença significativa em termos de eficácia entre docetaxel, pemetrexedo e erlotinib. Adicionalmente, e para além do já referido reconhecimento nas actuais recomendações de tratamento de que erlotinib, docetaxel e pemetrexedo têm eficácias semelhantes, publicações recentes referem-se igualmente a *outcomes* semelhantes em termos de actividade antitumoral e eficácia entre eles^{10,11}.

Esta eficácia comparável entre as diferentes opções terapêuticas justifica a utilização da análise de minimização de custos, que aliás tem sido utilizada em diversas avaliações económicas de erlotinib *vs* docetaxel e/ou pemetrexedo^{12,17}.

Em conclusão, consideramos que a população incluída na nossa análise (que representa a população incluída nos ensaios clínicos principais de cada medicamento) reflecte a população elegível para o tratamento com as opções terapêuticas consideradas na prática clínica.

Thus, the model used the erlotinib survival curves to represent the survival of these arms.

Additionally, survival at one year and the global response rates obtained in the erlotinib¹ and pemetrexed *vs* docetaxel⁶ clinical trials were equally comparable.

There is no published evidence suggesting significant difference in efficacy between docetaxel, pemetrexed and erlotinib. In addition, and beyond the abovementioned recognition of the current therapeutic guidelines in which erlotinib, docetaxel and pemetrexed have similar efficacy, recent publications also cite similar outcomes in compared anti-tumoural activity and efficacy^{10,11}.

This comparable efficacy between the different therapeutic options justifies the use of a minimised cost analysis, as has already been used in several economic evaluations of erlotinib *vs* docetaxel and/or pemetrexed^{12,17}.

In conclusion, we consider that the population in our analysis, one which represents the population enrolled in the main clinical trials of each drug, reflects the eligible population for treatment with the therapeutic choices considered in clinical practice.

The rationale presented supports the methodology used in that there are as yet no clinical trials with parallel arms which gather direct information on the efficacy, utility, toxicity and use of health resources for the therapeutic choices compared. We add that to minimise the model's limitations, we performed deterministic and probabilistic sensitivity analyses which confirmed the results' robustness.

The results gleaned in our analysis should thus be considered as estimated costs to the

O racional apresentado suporta a metodologia utilizada, uma vez que até ao momento não existem ensaios clínicos com braços em paralelo que reúnam informação directa sobre eficácia, utilidades, toxicidade e utilização de recursos de saúde para as opções terapêuticas comparadas. Acresce que, no sentido de minimizar as limitações do modelo, efectuaram-se análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas, que confirmaram a robustez dos resultados.

Os resultados obtidos na nossa análise devem, portanto, ser considerados como estimativas de custos para o sistema de saúde português no que diz respeito ao tratamento de um doente com CPNPC avançado ou metastizado, podendo ser utilizados como uma ferramenta para a tomada de decisões clínicas.

Portuguese health service for treating a patient with advanced or metastised NSCLC and can be used as a tool for making clinical decisions.

António Araújo

Bibliografia/Bibliography

1. Araújo A, *et al.* Avaliação económica do erlotinib, docetaxel, pemetrexedo e tratamento de suporte no tratamento de segunda ou terceira linhas de doentes com cancro do pulmão de não pequenas células. *Rev Port Pneumol* 2008; 14(6):803-827.
2. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology – v.2.2009 Non-Small Cell Lung Cancer. Disponível em: http://www.nccn.org/professional/physician_gls/f_guidelines.asp (consulta a 5 de Março de 2009).
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Updated guide to the methods of technology appraisal – June 2008. Disponível em: <http://nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpsdatedJune2008.pdf>.
4. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu T, *et al.* Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-132.
5. Shepherd FA, *et al.* Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(10): 2095.
6. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, *et al.* Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-1597 (JMEI study).
7. Kotowa W, Gatzemeier U, Pirk O, *et al.* A comparison of the estimated costs of erlotinib, docetaxel and pemetrexed for the second-line treatment of non-small cell lung cancer from the German healthcare perspective. *Journal of Medical Economics* 2007; 10: 255-271.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer, August 2007. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/TA124>.
9. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:226-243.
10. Gridelli C, Maione P, Rossi A, *et al.* New avenues for second-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9(1):115-124.
11. Stinchcombe TE, Socinski MA. Considerations for second-line therapy of non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2008;13(Suppl 1):28-36.
12. Carlson J, Oestreich N, Lubeck DP, *et al.* Cost-effectiveness of erlotinib *vs* docetaxel or pemetrexed in

the treatment of refractory non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(Suppl 18 Pt 1): 425s [Abstract 7664].

13. Chouaid C, Vergnenegre A, Moser A, *et al.* Economic impact of second- and third-line erlotinib treatment of non small-cell lung cancer: a French observational study. *Value in Health* 2007; 10:A322.

14. Capri S, Morabito A, Carillio G, *et al.* Economic evaluation of erlotinib, docetaxel and pemetrexed as second line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): A cost-minimization in Italian hospitals. *Value in Health* 2007; 10: A333.

15. Stefani S, Saggia MG, Santos EA. Cost-minimiza-

tion analysis of erlotinib versus docetaxel or pemetrexed as second-line therapy for non-small-cell lung cancer (NSCLC) from the perspective of a private payer in Brazil. *Value in Health* 2007; 10: A332k.

16. Hsia TC, Chang GC, Chen YM, *et al.* Cost-effectiveness analysis of erlotinib compared with docetaxel and pemetrexed for second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Taiwan. *Value in Health* 2007; 10: A325.

17. Batigun O, Yildirim E. Pharmacoeconomic analysis of erlotinib compared with docetaxel for the treatment of relapsed non-small-cell lung cancer (NSCLC) in Turkey. PCN77. *Value in Health* 2007, 10: A234.